

THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR
Jean DELFAU

Né le 4 Octobre 1906, à Alès (Gard)

**Mécanismes Histogénétiques
de la Cicatrisation
des Plaies**

Président de Thèse :

M. le Docteur SOULA, Professeur à la Faculté de Médecine
de Toulouse

PARIS
AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940.

N°

THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR
Jean DELFAU

Né le 4 Octobre 1906, à Alès (Gard)

**Mécanismes Histogénétiques
de la Cicatrisation
des Plaies**

Président de Thèse :

M. le Docteur SOULA, Professeur à la Faculté de Médecine
de Toulouse

PARIS
AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1940

LE DOYEN BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée.....	HENRI BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CHIRAY.
Clinique médicale	FIESSINGER.
»	ABRAMI.
»	LOEPER.
»	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoulLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
»	GOSSET.
»	GRÉGOIRE.
»	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
»	JEANNIN.
»	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose.....	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
Clinique de cardiologie.....	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie.....	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale.....	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
»	MULON.
»	OLIVIER.
»	SANNIÉ.
»	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgic.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne) ..	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin) ..	Hydrologie.
BONNET	Bactériologie.
BOULANGER	Chimie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BROUET	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CACHERA	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.
COSTE	Pathologie médicale.
COUVELAIRE	Urologie.
DELARUE	Anat. pathologique.
DELAY	Pathologie médicale.
DEGREZ	Physique.
DESOILLE	Médecine légale.
DIGONNET	Obstétrique.
DOGNON	Physique.
FEVRE	Pathologie chirurgic.
FUNCK	Pathologie chirurgic.
GALLIARD	Parasitologie.
GARCIN	Pathologie médicale.
M ^{lle} GAUTHIER-VILLARS ..	Anat. pathologique.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.

MM.

GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-Rhino-Laryngol.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOL	Obstétrique.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathol. expérimentale.
LENEGRE	Pathologie médicale.
Mlle J. LÉVY	Pharmacologie.
MARCHAL	Pathologie médicale.
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgic.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PATEL	Pathologie chirurgic.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgic.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgic.
SICARD	Pathologie chirurgic.
SOULIE	Pathologie médicale.
SUREAU	Obstétrique.
TURPIN	Pathologie médicale.
WILMOTH	Pathologie chirurgic.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgic.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgic.

MM.

LARDENNOIS	Pathologie chirurgic.
LE LORIER	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ALAJOUANINE	} Clinique Médicale.
BRULÉ	
CATHALA	
CHABROL	
CHEVALLIER	
DONZELOT	
HUGUENIN	
LAROCHE (Guy)	
LIAN	
MOREAU	
PIÉDELIEVRE	} Clinique Obstétricale.
SEZARY	
DUVOIR	
GASTINEL	

MM.

BASSET	} Clinique Chirurgicale.
BROCO	
CADENAT	
GATELLIER	
DE GAUDART D'ALLAINES ..	
LEVEUF	
MOULONGUET	
MOURE	} Clinique Obstétricale.
QUENU	
ECALLE	
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé..	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

*Témoignage de profonde affection et de
reconnaissance.*

A MES SOEURS

A MON FRÈRE

A M. LE PROFESSEUR SOULA

*Qui nous a fait le très grand honneur de
bien vouloir présider cette thèse.
Témoignage de respectueuse reconnais-
sance.*

A M. LE DOCTEUR ESCALIER

En témoignage de profonde reconnaissance.

A M. LE PROFESSEUR HUGUENIN

En témoignage de respectueuse reconnaissance.

A M. LE DOCTEUR AMEUILLE

*En remerciement de son enseignement.
Respectueux hommage.*

A M. LE MÉDECIN LIEUTENANT-COLONEL BARRAUX

*En remerciement de sa bienveillante
sympathie.*

INTRODUCTION

L'étude de la cicatrisation d'une plaie cutanée doit justement son intérêt à ce qu'elle est un des phénomènes physio-pathologiques des plus simples. Le facteur étiologique n'est variable que par son intensité : une plaie n'est jamais dûe qu'à une atteinte mécanique portée à l'intégrité de deux tissus, le derme et l'épiderme.

Banale, presque invariable, s'offrant directement à l'observation, la cicatrice constitue une véritable entité physiopathologique : la formation de tissus nouveaux par un tissu adulte, déjà différencié.

Aucun parallèle ne saurait être fait entre cette histogénèse réparatrice et l'histogénèse embryologique. La variété des tissus, d'un embryon s'accroît à chaque étape ; la corrélation, l'interdépendance des organes, des fonctions aboutiront à un équilibre parfait qui permettra à l'organisme de persister dans son évolution et de s'adapter à une infinité de circonstances physiques, physiologiques et même pathologiques.

Un tissu adulte, déjà différencié ne produit qu'une sorte de tissu, toujours le même : du tissu cicatriciel. Son organisation sera relativement sim-

ple. Son rôle ne sera que mécanique. Si efficace soit-il, le résultat obtenu par l'histogénèse réparatrice est modeste par rapport à celui obtenu par l'histogénèse embryologique.

Cependant, son mécanisme est loin d'être simple. Nous nous proposons d'en préciser les notions les plus connues qui permettent de voir déjà se dessiner quelques facteurs physiologiques qui tiennent sous leur dépendance cette prolifération cellulaire locale, réalisée par des éléments différenciés et intégrés dans une organisation définie, relativement stabilisée.

Le clinicien ne tira pas, à l'heure actuelle, de l'étude de ces problèmes des conclusions susceptibles de modifier ses données cliniques, ni sa thérapeutique. D'autre part, la détersion des plaies et le maintien de leur asepsie sort du cadre de cette étude.

Les cicatrices pathologiques, comme les chéloïdes, quoique plus directement liées aux mécanismes histogénétiques de la cicatrisation, posent des problèmes tout différents.

Les mécanismes de l'histogénèse réparatrice, bien connus, comportent plusieurs phénomènes, plusieurs temps.

1° La mobilisation active d'éléments cellulaires, relativement fixés ;

2° leur multiplication ;

3° un mode distribution, stéréotopique, des cel-

lules mobilisées ou néo-formées, dans lequel interviennent deux facteurs : d'une part, la nature propre ; d'autre part, les propriétés du milieu ;

4° enfin, une variation dans l'intensité et peut-être la qualité de leur métabolisme.

Il est important de noter que ces phénomènes sont identiques à ceux d'une culture de tissu in vitro.

ASPECTS MORPHOLOGIQUES DE L'HISTOGÉNÈSE RÉPARATRICE

EDIFICATION DU BOURGEON CHARNU

Les plaies tégumentaires franches s'accompagnent d'hémorragies ou d'exsudations donnant une coagulation fibrineuse.

Si la plaie est étroite, la rétraction du caillot suffira à en rapprocher les lèvres. Leur coaptation est rapidement assurée par le glissement de cellules épidermiques à la surface de la masse fibrineuse qui, dans le même temps, est infiltrée de cellules conjonctives dans sa profondeur.

Si la plaie est étendue, les leucocytes pénètrent le caillot superficiel. Au-dessous, les tissus conjonctifs sont le siège d'une infiltration séreuse ou séro-fibrineuse, qui distend, disloque, leur charpente fibrillaire. Grâce à cet œdème de nombreux éléments cellulaires provenant des alentours immédiats émigrent entre les mailles de cette charpente.

Ce phénomène, de caractère inflammatoire, est primordial dans l'ensemble des mécanismes de l'histogénèse réparatrice. C'est à l'expliquer, à en recher-

cher les causes, les conditions, que s'efforcent les physiologistes et expérimentateurs actuels. Il apparaît presque identique à l'invasion active du coagulum du plasma par les cellules d'un tissu en culture in-vitro. Est-ce à dire que ce n'est là qu'un phénomène purement local ? Non, car in vitro cette mobilisation, la multiplication cellulaire sont modifiées, accélérées, par l'intervention de substances physiologiques ajoutées à la culture.

Par ailleurs, tout tissu peut avoir une réserve minima de ces substances, voire une potentialité individuelle.

On assiste ainsi au peuplement cellulaire de la trame oedématiée et du coagulum superficiel, grâce à cette mobilisation de cellules conjonctives.

Mais un facteur va dominer l'organisation du nouveau tissu : c'est sa future vascularisation, qui se manifeste primitivement par une poussée vasculaire, centrifuge.

On voit d'abord apparaître des pointes d'accroissement, formées de cellules angioblastiques.

D'ailleurs, ces vaisseaux embryonnaires ont une gaine périthéliale de cellules du type histiocytaire qui, émigrant à leur tour, complètent le peuplement et contribuent à l'édification de larges travées cellulaires.

Ces phénomènes ont été aussi bien observés dans les cultures in vitro, qu'avec les techniques de Clark, in vivo, pour les tissus embryonnaires ou larvaires.

Les éléments qui constituent la nouvelle charpente cellulaire sont larges, fusiformes ou ramifiés. Ils montrent généralement les fibrilles protoplasmiques de Mallomy.

Physiologie, évolution des fibrocytes et des histiocytes ; rôle possible d'éléments mobiles du type lymphoïde ; accroissement des points vasculaires ; autant de problèmes qui se sont précisés, grâce à la méthode des cultures de tissus auxquels sont attachés les noms de : Carrel et Ebeling, Fisher, Maximow, von Mollendorff.

Ribbert, Aschoff, ont étudié, *in vivo*, le processus réactionnel et Dantchakoff, Laguesse, l'évolution embryologique du mésenchyme.

EPIDERMISATION

De même que dans le tissu conjonctif, la solution de continuité provoque dans l'épiderme une mobilisation cellulaire, la cellule malpighienne perd sa structure caractéristique et devient activement amiboïde.

Oppel a étudié, *in vivo*, cet « écroulement » du mur malpighien.

Les cellules malpighiennes s'étalent à la surface de la plaie ou du bourgeon charnu. Ensuite, elles prolifèrent et reconstituent un corps muqueux, de structure simplifiée et dont les couches supérieures se kératinisent.

ASPECTS PHYSIOLOGIQUES DE L'HISTOGÉNÈSE RÉPARATRICE

PHÉNOMÈNES DE MOBILISATION

La transformation d'une cellule fixe et structurée en un élément mobile et amiboïde, implique un changement d'état protoplasmique qu'on a comparé à la transformation thixotropique d'un gel colloïdal. En fait, elle semble correspondre à un changement d'état des protéines protoplasmiques qui se traduit par l'apparition des groupes sulfhydriles.

In vitro, les actions mécaniques peuvent provoquer ce phénomène.

MULTIPLICATION CELLULAIRE

D'une manière générale, les cellules des tissus adultes se divisent peu ou rarement. L'exception, que constitue le bourgeon charnu, est encore loin d'être expliquée. Mais la précision de nos connaissances histologiques, la variété des méthodes d'expérimentation, permet de poser, sinon de résoudre les problè-

mes physiologiques et biochimiques de cette multiplication cellulaire, survenant dans un tissu adulte, et différencié.

Rapkiné a pu formuler des hypothèses physico-chimiques du plus haut intérêt sur les transformations internes du système cellulaire qui déclenche les phénomènes de division.

Différent, est le problème d'accroissement cellulaire qui permet la multiplication et représente une condition de métabolisme.

Nous nous bornerons à mentionner l'action des vitamines, des hormones. Les extraits de tissu embryonnaire accélèrent la multiplication cellulaire, *in vitro* ; les cultures de tissu sont particulièrement favorables à l'étude expérimentale des facteurs agissant sous la division cellulaire.

CONSTITUTION DE LA CHARPENTE FIBREUSE

L'architecture primaire du bourgeon charnu due aux propriétés stéréotopiques, spécifiques, des cellules conjonctives et vasculaires, qui se sont multipliées dans la trame œdématiée après l'avoir envahie, est remplacée par la charpente fibreuse.

Lorsque les cellules macrophages et les leucocytes auront achevé leur rôle de détersion de la plaie, de nettoyage, secondées par l'action des ferments leucocytaires, surtout dans l'élimination d'un spha-

cèle, les fibres collagènes apparaissent et forment des faisceaux : le tissu de granulation primitif se transforme en un tissu dermique.

La fibrogénèse collagène soulève de très nombreux problèmes. Il reste encore à déterminer les conditions physiologiques générales qui jouent un rôle certain. Certaines vitamines acide ascorbique, vitamine A, certains acides aminés, lysine, cystine, paraissent avoir une action indirecte. Enfin, il apparaît que les éléments du système réticulo-endothélial joueraient aussi un rôle dans cette fibrogénèse collagène, dont l'étude est poursuivie *in vitro*, mais aussi *in vivo* au niveau d'inflammations aseptiques provoquées par des corps étrangers.

CONCLUSIONS

On ne saurait donc s'exagérer l'importance des techniques utilisées ; si variées soient-elles, elles rendent, chacune, les plus grands services et permettent de confronter les résultats.

Outre l'examen des plaies expérimentales elles-mêmes, ce sont, en premier lieu, la culture de tissu *in vitro*. La chambre transparente de Clark et Sandison, *in vivo*, les différentes méthodes provoquant des irritations et des néo-formations conjonctives du type granulome, les procédés de transplantation, de tissu adulte ou embryonnaire.

De nouvelles observations, de nouvelles interprétations, préciseront bientôt les conditions physiologiques et biochimiques qui régissent la prolifération des tissus et la fibrogénèse.

Vu : *Le Doyen,*
BAUDOUIN.

Vu : *Le Président,*
SOULA.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

